

## Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil

Monica Silva dos Reis Turolla, Elizabeth de Souza Nascimento\*

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

*As plantas medicinais vêm sendo utilizadas com finalidades terapêuticas há milhares de anos. Seu uso popular foi propagado de geração em geração e descrito nas diversas farmacopéias. A partir do desenvolvimento da química orgânica, tornou-se possível obter substâncias puras através do isolamento de princípios ativos de plantas, entre elas, a digoxina e a morfina, resultando em desinteresse pela pesquisa de substâncias de origem vegetal. Entretanto, a partir da década de 1980, foram desenvolvidos novos métodos de isolamento de substâncias ativas, tornando-se possível identificar substâncias em amostras complexas como os extratos vegetais, ressurgindo o interesse por compostos de origem vegetal que pudessem ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos. Atualmente, apesar da crescente importância dos medicamentos fitoterápicos, relativamente poucos estudos foram realizados a fim de comprovar sua eficácia e segurança, sendo que muitas plantas ainda são utilizadas com base somente no seu uso popular bem estabelecido. O objetivo deste trabalho foi avaliar, junto aos principais bancos de dados e fontes públicas de informação, a disponibilidade de dados de toxicidade pré-clínica de dez plantas medicinais comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Observou-se que há poucos dados sobre a toxicidade pré-clínica das dez plantas pesquisadas, mas, de maneira geral, os experimentos em animais demonstraram baixa toxicidade aguda, subaguda e crônica e não mostraram atividades mutagênicas ou teratogênicas.*

### Unitermos

- Informações toxicológicas
- Medicamentos fitoterápicos
- Plantas medicinais
- Toxicidade pré-clínica

### \*Correspondência:

E.S. Nascimento  
Departamento de Análises Clínicas e  
Toxicológicas  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo  
Av Lineu Prestes, 580, bloco 13B  
05389-970 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: esnasci@usp.br

## INTRODUÇÃO

Há milhares de anos, o homem vem utilizando os recursos da flora no tratamento de diversas patologias. Há relatos, por exemplo, do uso de plantas com finalidades terapêuticas por volta de 3.000 a.C. na obra *Pen Ts'ao* do chinês Shen Nung (Ko, 1999; Tyler, 1996). No ano

78 d.C., o botânico grego Pedanios Dioscorides descreveu cerca de 600 plantas medicinais, além de produtos minerais e animais no tratado *De Materia Medica*. Este tratado permaneceu como fonte de referência por mais de catorze séculos (Robbers, Speedie, Tyler, 1996; Tyler, 1996). Foi através da observação e da experimentação pelos povos primitivos que as propriedades terapêuticas de deter-

minadas plantas foram sendo descobertas e propagadas de geração em geração, fazendo parte da cultura popular.

No século XVI, o médico suíço Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, conhecido como Paracelsus (1493-1541), formulou a “Teoria das Assinaturas”, baseada no provérbio latim *similia similibus curantur*, “semelhante cura semelhante”. Com esta teoria acreditava-se que a forma, a cor, o sabor e o odor das plantas estavam relacionados com as suas propriedades terapêuticas, podendo dar indícios de seu uso clínico. Algumas destas plantas passaram a fazer parte das farmacopéias alopáticas e homeopáticas a partir do século XIX, quando se começou a investigar suas bases terapêuticas (Elvin-Lewis, 2001).

O isolamento da morfina da *Papaver somniferum* em 1803 pelo farmacêutico Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas. A partir de então, outras substâncias foram isoladas, como por exemplo, a quinina e a quinidina obtidas da *Cinchona* spp, em 1819, e a atropina da *Atropa belladonna*, em 1831, que passaram a ser utilizadas em substituição aos extratos vegetais (Schulz, Hänsel, Tyler, 2001; Tyler 1996).

Assim, a produção de fármacos via síntese química, o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas e a ausência de comprovações científicas de eficácia das substâncias de origem vegetal aliada às dificuldades de controle químico, físico-químico, farmacológico e toxicológico dos extratos vegetais até então utilizados, impulsionaram a substituição destes por fármacos sintéticos (Rates, 2001).

Após a década de 1960, observou-se, então, um desinteresse da indústria farmacêutica e dos institutos de pesquisa pela busca de novas substâncias de origem vegetal, por se acreditar que já haviam sido isoladas as principais substâncias ativas das drogas vegetais conhecidas, bem como já haviam sido realizadas todas as possíveis modificações químicas de interesse destas substâncias (Schenckel, Gosman, Petrovick, 2000).

Entretanto, a partir dos anos 1980, os avanços técnicos e o desenvolvimento de novos métodos de isolamento de substâncias ativas a partir de fontes naturais, permitiram maior rapidez na identificação de substâncias em amostras complexas como os extratos vegetais, ressurgindo o interesse pela pesquisa destas substâncias como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Assim, mesmo com o desenvolvimento de grandes laboratórios farmacêuticos e dos fármacos sintéticos, as plantas medicinais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo. Observou-se nas últimas décadas a revalorização do emprego de preparações fitoterápicas. Assim, alguns grupos farmacêuticos passaram a desenvolver esforços voltados para o aprimoramento

de medicamentos fitoterápicos e sua produção em escala industrial. O novo avanço dos medicamentos fitoterápicos, longe de ser volta ao passado, caracteriza-se pela busca de produção em escala industrial, diferentemente das formas artesanais que caracterizaram os estágios iniciais de sua utilização.

Atualmente, os fitoterápicos são amplamente utilizados em diversos países. Na África, por exemplo, 80% da população depende do uso destes medicamentos, os quais representam alternativa frente ao alto custo dos fármacos sintéticos. O mercado mundial de medicamentos fitoterápicos é de US\$ 43 bilhões por ano. Somente nos Estados Unidos da América, este mercado representa US\$ 5 bilhões por ano, sendo o setor de mais rápido crescimento no mercado farmacêutico norte-americano (Aschwanden, 2001). Estima-se que cerca de 60% dos fármacos com atividades antitumorais e antimicrobianas, já comercializados ou em fase de pesquisa clínica, sejam de origem natural (Shu, 1998).

As plantas medicinais desempenham, portanto, papel muito importante na medicina moderna. Primeiramente porque podem fornecer fármacos extremamente importantes, os quais dificilmente seriam obtidos via síntese química, como por exemplo, os alcalóides da *Papaver somniferum* e os glicosídeos cardiotônicos da *Digitalis* spp. Em segundo lugar, as fontes naturais fornecem compostos que podem ser levemente modificados, tornando-os mais eficazes ou menos tóxicos. Em terceiro lugar, os produtos naturais podem ser utilizados como protótipos para obtenção de fármacos com atividades terapêuticas semelhantes a dos compostos originais (Robbers, Speedie, Tyler, 1996).

Diante da grande importância dos medicamentos fitoterápicos, vários países da Europa estão intensificando esforços para unificar a legislação referente aos medicamentos fitoterápicos, amplamente comercializados nestes países (em especial na Alemanha e França). Por outro lado, nos Estados Unidos, as preparações à base de plantas são classificadas como suplementos nutricionais, não sendo necessário submeter dados de segurança e eficácia ao *Food and Drug Administration* (FDA) para a comercialização destes produtos.

No Brasil, a legislação para medicamentos fitoterápicos vem sofrendo modificações nos últimos anos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem elaborando normas para a regulamentação destes medicamentos, desde a Portaria n. 6 de 1995, que estabeleceu prazos para que as indústrias farmacêuticas apresentassem dados de eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos, passando pela RDC n. 17 de 2000, e a Resolução RDC n. 48 de 16 de março de 2004,

atualmente em vigor, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

Esta preocupação das autoridades regulatórias com a normatização dos medicamentos fitoterápicos propicia a avaliação de aspectos importantes, como a eficácia e segurança do uso destes medicamentos. O uso tradicional de diversas plantas medicinais baseado em conhecimentos populares, aliado à crença de que, por ser natural não causa reações adversas, fez com que poucas plantas medicinais fossem avaliadas através de estudos pré-clínicos e clínicos, a fim de comprovar sua eficácia e segurança.

Além disto, sabe-se que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas, seja por seus próprios componentes, seja pela presença de contaminantes ou adulterantes presentes nas preparações fitoterápicas, exigindo um rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, coleta da planta, extração de seus constituintes, até a elaboração do medicamento final.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar as informações sobre a toxicidade pré-clínica de dez plantas medicinais comercializadas como medicamentos fitoterápicos no Brasil junto aos principais bancos de dados e fontes públicas de informação.

## MATERIAL E MÉTODO

### Material

Para este estudo, foram selecionadas dez plantas medicinais comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos, os quais apresentaram volume de vendas e número de unidades vendidas significativos entre os anos de 1999 e 2002, segundo informações da IMS Health. As plantas selecionadas são as seguintes:

1. *Passiflora incarnata* L.
2. *Ginkgo biloba* L.
3. *Aesculus hippocastanum* L.
4. *Plantago ovata* Forsk.
5. *Panax ginseng* C. A Meyer
6. *Piper methysticum* G. Forst.
7. *Valeriana officinalis* L.
8. *Hypericum perforatum* L.
9. *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.
10. *Rhamnus purshiana* D.C.

### Método

As dez plantas medicinais selecionadas foram avaliadas quanto aos aspectos toxicológicos nas bases de dados e fontes de referência disponíveis, apresentadas na Tabela I.

## RESULTADOS

As Figuras 1 e 2 destacam, respectivamente, a evolução do volume de vendas e o faturamento dos medicamentos fitoterápicos à base das dez plantas medicinais selecionadas, no período 1999-2002.

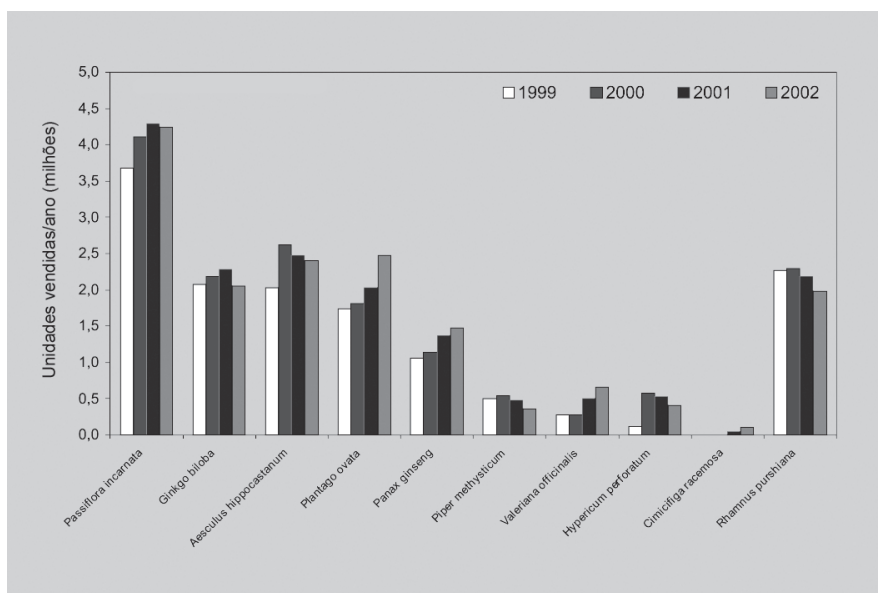
As Tabelas II a XI apresentam informações toxicológicas obtidas junto às fontes de informações pesquisadas para as dez plantas selecionadas.

## DISCUSSÃO

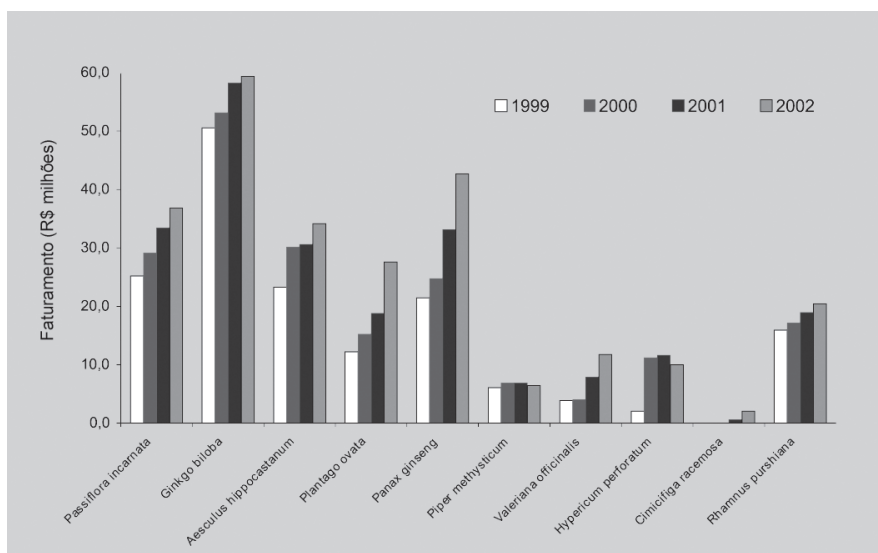
Para as dez plantas selecionadas neste trabalho, foram avaliadas as informações com relação à toxicidade aguda, subaguda e crônica, mutagenicidade e teratogenicidade em importantes fontes de informação, como *The Complete German Commission E Monographs* (Blumenthal, 1998); *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants* (WHO, 1999 e 2002); *Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs* (ESCP, 1999). Observamos, por exemplo, que, para *Piper methysticum*, as três fontes listadas acima não indicam quaisquer dados sobre estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, o mesmo ocorrendo com *Hypericum perforatum* e *Cimicifuga racemosa*, embora as demais bases pesquisadas apresentem algumas informações.

Para *Passiflora incarnata*, a disponibilidade de informações sobre sua toxicidade é limitada e apoiada no seu uso bem-estabelecido na medicina tradicional, conforme a base de dados Thomson MICROMEDEX. Apesar dessa relativa escassez, uma das referências (Fisher, Purcell, Le Couteur, 2000) relata eventos adversos cardiovasculares e gastrintestinais após seu uso em doses terapêuticas por uma mulher jovem, os quais poderiam estar relacionados aos alcalóides e flavonóides presentes na formulação. A *Passiflora incarnata* é utilizada em combinação com *Valeriana officinalis* e *Melissa officinalis*, chamado “Chá Sedativo”, aprovado na Alemanha pela Comissão “E”.

Já com relação a *Ginkgo biloba*, mais de 400 estudos foram conduzidos com os extratos padronizados de suas folhas nos últimos 30 anos e somente os extratos padronizados comprovam os efeitos terapêuticos estudados. Outras formas de utilização, como as folhas frescas, ou os extratos em baixas concentrações, não produzem os efeitos desejados (Blumenthal, 2000). O primeiro extrato desenvolvido foi o EGb 761, por W.Schwabe Co., na Alemanha, o qual foi intensivamente estudado quanto aos aspectos químicos, farmacológicos e toxicológicos. Os ginkgolídeos, em especial o ginkgolídeo B, podem agir



**FIGURA 1** - Evolução da quantidade vendida dos medicamentos fitoterápicos à base das dez plantas medicinais selecionadas. Brasil, 1999-2002. Fonte: IMS Health – dados pesquisados em outubro 2003.



**FIGURA 2** - Evolução do faturamento dos medicamentos fitoterápicos à base das dez plantas medicinais selecionadas. Brasil, 1999-2002. Fonte: IMS Health – dados pesquisados em outubro 2003.

como um potente inibidor do fator ativador de plaquetas e seu uso crônico pode estar associado com o aumento no tempo de sangramento e com o risco de hemorragia espontânea. Glicosídeos cianogênicos podem ser encontrados na planta, mas sua atividade biológica não foi estudada (WHO, 1999). As sementes, caules e folhas contém 4'-O-metilpiroxidina, que causa sintomas de deficiência da vitamina B<sub>6</sub>, incluindo convulsões (Mils, Bone, 2000).

Outras plantas também foram avaliadas em estudos clínicos. Em grande estudo com indivíduos expostos a 8 espécies do gênero *Aesculus*, 3099 casos foram

analisados de 1985 a 1994. Cerca de 50% das exposições ocorreram com crianças entre 0 e 5 anos de idade: em 77% (2374) dos casos não foram detectados quaisquer efeitos tóxicos; em 11,5% (356) dos casos ocorreram efeitos mínimos a moderados. Nos demais 11,5% (359) dos casos, os efeitos foram classificados como toxicidade potencialmente desconhecida. Matyunas *et al.* (1997) concluíram que a maioria das exposições não resultou em efeitos tóxicos; nenhuma toxicidade grave foi relatada segundo dados de Thomson MICROMEDEX.

**TABELA I** - Bases de informações toxicológicas sobre medicamentos fitoterápicos

Base de Dados	Mantenedor	Fontes de Informação e Critérios de Seleção	Objetivo da Base de Dados	Condições de Acesso às Informações
The Complete German Commission "E" Monographs, 1998	Comissão "E"	Baseado em amplos estudos de revisão de literatura em química, toxicologia, farmacologia e experiência clínica.	Avaliar medicamentos naturais de uso terapêutico consolidado, informando ao consumidor e facilitando a submissão para registro pelas empresas interessadas.	<i>Publicado: Blumenthal (1998)</i>
Herbal Medicine Expanded Commission "E" Monographs, 2000	American Botanical Council	Ampliação baseada nas monografias aprovadas para uso sem prescrição do <i>The Complete German Commission E Monographs</i> e adição de seis outros medicamentos comuns nos EUA.	Fornecer informação sobre os benefícios e riscos potenciais dos fitoterápicos no mercado norte-americano.	<i>Publicado: Blumenthal (2000)</i>
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume I, 1999	Organização Mundial de Saúde (OMS)	28 monografias sobre plantas amplamente utilizadas e importantes nas regiões da OMS, selecionadas por grupos científicos. O conteúdo foi obtido através de revisão sistemática da literatura entre 1975 e 1995 através de revisão bibliográfica e consulta a diversas farmacopéias e livros de referência. Houve ampla revisão em âmbito internacional.	Pretende promover a informação científica, seu intercâmbio e sua harmonização, no uso dos fitoterápicos relativas a segurança, eficácia e controle de qualidade.	<i>Publicado em WHO (1999). Endereço na Internet: www.who.int</i>
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume II, 2002	Organização Mundial de Saúde (OMS)	30 monografias. Ampliação do Volume I realizada a partir de 1997.	Mesmo do Volume I.	<i>Publicado em WHO (2002). Endereço na Internet: www.who.int</i>
E/S/C/O/P Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (6 fascículos) Fascículos 1 e 2: 1996 Fascículos 3 a 5: 1997 Fascículo 6: 1999	<i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)</i> , organização que reúne associações nacionais de fitoterapia.	60 monografias, formato baseado nos Summary of Product Characteristics (SPC), parte integrante da solicitação para autorização de comercialização de produtos medicinais em estados da União Europeia em conformidade com a Diretiva 65/65/EEC. Incorpora a literatura publicada para cada planta com assistência de pesquisadores convidados. Há submissão a um quadro de avaliadores.	Revisão da informação científica sobre usos terapêuticos de fitoterápicos.	<i>Publicado: ESCOP (1999) Endereço na Internet: www.escop.com</i>
ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs, 2 <sup>nd</sup> ed., 2003	Idem à publicação anterior	Amplia a primeira edição, incluindo mais 20 monografias.	Revisão da informação científica sobre usos terapêuticos de fitoterápicos.	<i>Publicado: ESCOP (2003) Endereço na Internet: www.escop.com</i>
THOMSON Micromedex – POISINDEX (marcas registradas)	Micromedex, empresa do Grupo Thomson sediada nos Estados Unidos.	Compilação revisada por um corpo editorial de profissionais de saúde mantido pela própria companhia em vários países.	Fornecimento de informações em mais de 50 bases de dados temáticas.	<i>Acesso mediante assinatura paga. Endereço na Internet: www.micromedex.com</i>
MILLS E BONE (2000)	Autores individuais	Literatura	Complementar a ESCOP e WHO com a prática médica.	<i>Publicado: MILLS E BONE (2000)</i>

Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), www.who.int; www.escop.com; www.micromedex.com; Mills e Bone (2000)



**TABELA II** - Informações toxicológicas sobre *Passiflora incarnata* L. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL50	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/2002)	X	X	X	X	X	X
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	Não foi observada toxicidade aguda em camundongos após administração intraperitoneal (doses até 500 mg/kg e 900 mg/kg)	0	Nenhuma modificação no peso, temperatura retal e coordenação motora em ratos Sprague-Dawley após 21 dias de tratamento com 10 mg/kg de extrato hidroalcoólico, equivalente a 5 g/kg da droga.	0	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	Em Ratos: Intraperitoneal: 3510 mg/kgOral > 15 g/kg Subcutânea > 10 g/kg Em camundongos: Intraperitoneal: 3140 mg/kgOral > 15 g/kg Subcutânea = 8300 mg/kg	0	0	Nenhum efeito observado em um experimento em que ratas receberam 400 mg/kg do extrato do 7º ao 17º dia de gestação.	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	x	x	x	x	x	x

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int); [www.escop.com](http://www.escop.com); [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).

**TABELA III** – Informações toxicológicas sobre *Ginkgo biloba* L. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	Baixa toxicidade aguda	Em camundongos: via oral: 7725 mg/kg via intravenosa: 1100 mg/kg	0	Baixa toxicidade crônica	Sem efeitos teratogênicos	Sem efeitos mutagênicos
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	Baixa toxicidade aguda	Em camundongos: via oral: 7725 mg/kg via intravenosa: 1100 mg/kg	0	Baixa toxicidade crônica	Sem efeitos teratogênicos	Sem efeitos mutagênicos
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/2002)	0	0	0	0	Sem efeitos teratogênicos	0
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	0	Em camundongos: via oral: 7,7 g/kg	0	Estudos de 27 semanas com doses iniciais de 20 g e 100 mg/kg/dia aumentando gradativamente para 400 e 500 mg/kg/dia: em ratos e cães não causaram danos hepáticos ou renais.	Administração oral de doses de 900 e 1600 mg/kg/dia a coelhas e ratas, respectivamente, não causaram efeitos teratogênicos nem afetaram a reprodução.	Estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> não mostraram efeitos teratogênicos.

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int); [www.escop.com](http://www.escop.com); [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).

**TABELA IV** – Informações toxicológicas sobre *Aesculus hippocastanum* L. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: Em camundongos: 990 mg/kg Em ratos: 2150 mg/kg Em coelhos: 1530 mg/kg Em cães: 130 mg/kg	0	Em cães: doses >80 mg/kg por 34 semanas :irritação gástrica; ratos: nenhuma toxicidade observada com doses de até 400 mg/kg.	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: Em camundongos: 990 mg/kg Em ratos: 2150 mg/kg Em coelhos: 1530 mg/kg Em cães: 130 mg/kg	Em ratos, as doses 9 e 30 mg/kg por via intravenosa por 8 semanas não produziram efeito.	Em cães: doses >80 mg/kg por 34 semanas : irritação gástrica; ratos: nenhuma toxicidade observada com doses de até 400 mg/kg.	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/ 2002)	0	0	0	0	Com o extrato alcoólico 40% não se observou teratogenicidade ou embriotoxicidade em ratos ou coelhos após 1,6 mg/kg.	O extrato alcoólico 30% não mostrou evidência de mutagenicidade nos testes com cepas de <i>S. typhimurium</i> TA98 e TA100 (200 mcg/mL)
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: camundongos: 990 mg/kg; ratos: 2150 mg/kg; coelhos: 1530 mg/kg; cobaias: 1120 mg/kg Via intraperitoneal: camundongos: 342 mg/kg; Via intravenosa: camundongos: 138 mg/kg; cobaias: 465 mg/kg; ratos: 165 mg/kg. Em aves jovens de 2 semanas de idade = 10,6 g/kg e em <i>hamsters</i> : 10,7 g/kg ext. aquoso	Doses diárias de 9, 30, 90 mg/kg via intravenosa em ratos de 8 semanas.: 90 mg/kg = 8 em 30 morreram; 9 mg/kg = bem tolerado; 30 mg/kg = dose sem efeito	Nenhum efeito tóxico após 34 semanas via oral em cães (20, 40, 80 mg/kg/dia 5 dias por semana) e em ratos: 100, 200 e 400 mg/kg. Dose máx. para cães e ratos igual a 8 e 40 vezes a dose terapêutica em humanos.	Sem efeitos significativos comparado aos animais de controle com doses diárias orais de 100 e 300 mg/kg em ratos e coelhos, respectivamente. Redução do peso dos fetos em coelhas que receberam 300 mg/kg (30 vezes a dose terapêutica em humanos)	Teste de mutagenicidade de Ames com <i>S. typhimurium</i> TA98 = resposta negativa sem ativação; fraca resposta positiva com ativação de S9 (fator 2-3). Sugere-se que a quercetina seja o princípio mutagênico, mas não é relevante em humanos.
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL <sub>50</sub>	Em aves jovens (via oral) dose única da porção hidrossolúvel: 10,6 g/kg	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytotherapy	Baixa toxicidade aguda, alto índice terapêutico	Em aves jovens (via oral) dose única da porção hidrossolúvel: 10,6 g/kg e para semente seca após 2 doses consecutivas: 6,5 g/kg.	0	Baixa toxicidade crônica	0	0

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada.  
 Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int), [www.escop.com](http://www.escop.com), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).



**TABELA V** – Informações toxicológicas sobre *Plantago ovata* Forsk. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999)	0	0	0	0	Não há informações disponíveis sobre o potencial teratogênico	Não há informações disponíveis sobre mutagenicidade, carcinogenicidade ou efeitos sobre a fertilidade
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	0	0	0	0	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	X	X	X	X	X	X

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int), [www.escop.com](http://www.escop.com), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com), Mills e Bone (2000).

**TABELA VI** – Informações toxicológicas sobre *Panax ginseng* C. A. Meyer em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/ 2002)	Não foi relatada toxicidade aguda nos diversos estudos realizados em 5 modelos diferentes de animais	0	0	0	Não mostrou teratogenicidade <i>in vivo</i>	Não é mutagênico <i>in vitro</i> e não afeta a fertilidade.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	Em ratos via oral: 750 mg/kg; em camundongos via oral: 200 mg/kg; em camundongos via intra-peritoneal: 54 mg/kg	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Possui baixa toxicidade. Em camundongos: o extrato 5:1 mostrou-se seguro em doses de até 6 g/kg administrado via intraperitoneal e também em doses até 30 g/kg por via oral em dose única	Não foram observadas alterações de peso, consumo de alimentos, parâmetros hematológicos e bio-químicos ou achados histopatológicos em estudos com 1,5 – 15 mg/kg do extrato de <i>Panax ginseng</i>	0	0	O extrato 5:1 foi estudado em ratos via oral nas doses de 1,5, 5 e 15 mg/kg/dia em machos e fêmeas e não foram observados efeitos em duas gerações.	0

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int), [www.escop.com](http://www.escop.com), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).

**TABELA VII** – Informações toxicológicas sobre *Piper methysticum* G. Forst. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/2002)	0	0	0	0	0	Nos testes com <i>S. typhimurium</i> não foi observada mutagenicidade em doses até 2,5 mg
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL50	Via oral em camundongos Para diidrocaína: 920 mg/kg; Para dihidrometiscina: 1050 mg/kg	0	0	Não há informação disponível sobre teratogenicidade	0
(6) Principles and Practice of Phytoterapy	Somente informa DL50	Para diidrocaína: 920 mg/kg (camundongos, via oral); para a dihidrometiscina 1050 mg/kg; para o extrato padronizado (70% cavalcotas): 16 g/kg (em ratos, via oral); 370 mg/kg (em ratos, via intraperitoneal).	0	Doses de 50 mg/kg de diidrocaína 3 vezes por semana por 3 meses a ratos não resultou em sinais de toxicidade	0	0

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), www.who.int; www.escop.com; www.micromedex.com; Mills e Bone (2000).

**TABELA VIII** – Informações toxicológicas sobre *Valeriana officinalis* L. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/ 2002)	0	0	0	0	Administração oral prolongada dos valepotriatos não produziram efeitos teratogênicos	Estudos <i>in vitro</i> mostraram toxicidade e mutagenicidade, porém não foram confirmados <i>in vivo</i> .
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	Baixa toxicidade aguda	Para o extrato etanólico via intraperitoneal em camundongos: 3,3 g/kg.	0	400 a 600 mg/kg em ratos por via intraperitoneal por 45 dias: sem alteração de peso, sangue ou urina, comparado aos animais controle. Doses de 300 mg/kg e 600 mg/kg do extrato etanólico em ratos por 30 dias, sem diferenças significativas no crescimento, pressão arterial	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	Estudos <i>in vitro</i> mostraram toxicidade e mutagenicidade, porém não foram confirmados <i>in vivo</i> .
(6) Principles and Practice of Phytoterapy	Não foi verificada toxicidade aguda para valtrato, diidrovaltrato, acevaltrato em camundongos após a administração oral de até 4,6 g/kg	0	0	0	Estudo com valepotriatos por 30 dias mostrou que as doses orais foram inócuas a ratas prenhas e suas crias. Entretanto, foram observados efeitos tóxicos por via intraperitoneal.	Os valepotriatos desenvolveram atividade mutagênica no teste de salmonela/microsoma. <i>In vitro</i> , valtrato, isovaltrato e acevaltrato foram os que mostraram maior toxicidade.

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int); [www.escop.com](http://www.escop.com); [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).

TABELA IX – Informações toxicológicas sobre *Hypericum perforatum* L. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999/ 2002)	0	0	0	0	Em um estudo de 26 semanas, a administração do extrato hidroalcoólico em cães e ratas (900 e 2700 mg/kg respectivamente) não demonstrou efeitos sobre a fertilidade, desenvolvimento dos embriões e desenvolvimento pré e pós-natal.	Mutagenicidade do extrato hidroalcoólico contendo 0,2 –0,3% de hipericina e 0,35 mg/g de quercetina foi estudado em estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Todos os testes <i>in vivo</i> foram negativos, indicando que o extrato hidroalcoólico não é mutagênico em animais.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	0	0	0	0	0	Todos os testes <i>in vivo</i> foram negativos, indicando que o extrato hidroalcoólico não é mutagênico em animais
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL50	Em ratos via intraperitoneal > 1 g/kg; em camundongos via intraperitoneal >1 g/kg	0	0	Não há informação disponível sobre teratogenicidade	Não foi demonstrado potencial mutagênico para o extrato de <i>H. perforatum</i>
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	0	0	0	0	0	Não foi demonstrado potencial mutagênico para o extrato de <i>H. perforatum</i>

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int), [www.escop.com](http://www.escop.com), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).



**TABELA X** – Informações toxicológicas sobre *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999)	0	0	0	0	A administração intragástrica da droga a ratas em doses até 2 g/kg nos dias 7-17 da gestação não se mostrou teratogênica.	O extrato a 40% em álcool isopropílico não é mutagênico no ensaio com <i>S. Typhimurium</i> TA98 ou TA100.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP 1999)	X	0	0	0	0	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	Testes <i>in vitro</i> para carcinogenicidade em animais foram negativos
(6) Principles and Practice of Phytoterapy	Um dos constituintes isolados da fração clorofórmica do extrato da <i>Cimicifuga</i> (provavelmente a acteína) não provocou toxicidade aguda quando administrado por via intragástrica e hipodérmica a coelhos. A dose mínima letal maior que 1 g/kg foi observada em ratos por via intragástrica.	0	0	A avaliação do extrato padronizado quanto à toxicidade crônica foi negativa.	X	A avaliação do extrato padronizado quanto à atividade mutagênica e genotóxica foi negativa.

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int), [www.escop.com](http://www.escop.com), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com), Mills e Bone (2000).

**TABELA XI** – Informações toxicológicas sobre *Rhamnus purshiana* D.C. em bases de informações selecionadas

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	Não há experimentos disponíveis
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (2002)	0	0	0	Aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas	Não há dados específicos sobre carcinogenicidade e mutagenicidade. Um dos metabólitos, a emoina, apresentou resultados positivos e negativos <i>in vitro</i> , e resultados negativos <i>in vivo</i> . Foi mutagênica no ensaio da <i>Salmonella</i> /microssoma, com resultados inconsistentes nos ensaios de mutação genética.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP-1999)	Estudos com aloína indicaram baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos	0	0	Aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas.	Em experimento em que a aloína foi dada a camundongos na dose de 140 mg/kg/dia por 140 dias, não houve formação de tumor colorretal.
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	X	X	X	X	X

Legenda: 0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado. X = Não há informação sobre a planta pesquisada. Fonte: Blumenthal (1998) Blumenthal (2000), [www.who.int](http://www.who.int); [www.escop.com](http://www.escop.com); [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); Mills e Bone (2000).

As fibras de *Plantago ovata* são também utilizadas há muito tempo na medicina tradicional na Ásia, Europa e América do Norte. O grande risco associado ao seu uso está na ingestão insuficiente de líquidos com o medicamento, o que pode causar obstrução esofágica especialmente em pessoas idosas, que apresentam motilidade gastrointestinal prejudicada, segundo dados de Thomsom MICROMEDEX.

Outra planta utilizada tradicionalmente é o *Panax ginseng*, usada extensivamente pela Medicina Tradicional Chinesa na forma de chás e outras formas líquidas ou sólidas prescritas por acupunturistas e médicos naturalistas. A administração crônica de *Panax ginseng* foi associada à ocorrência de sangramento vaginal, mastalgia, alteração do estado mental. Também foi relatada síndrome de abuso por ingestão crônica de *Panax ginseng*, podendo ocorrer hipertensão, nervosismo, insônia, erupções cutâneas e diarreia matinal segundo Thomsom MICROMEDEX.

Em relação ao *Hypericum perforatum*, foram relatados efeitos adversos importantes. Nas bases de dados WHO Monographs e ESCOP há artigos que descrevem a fototoxicidade da hipericina, um dos principais constituintes com atividade antidepressiva. Em estudos com animais foi observada reação de fotossensibilidade em bovinos, ovinos e eqüinos, principalmente os de pele mais clara, após a ingestão de grandes quantidades de *Hypericum perforatum* (cerca de trinta vezes a dose preconizada em humanos). Em estudos clínicos também foi demonstrada fotossensibilidade em indivíduos sensíveis que foram expostos a radiações ultravioleta A e B.

Com relação ao *Piper methysticum*, seu uso foi relatado desde 1768, tendo sido utilizado em rituais das comunidades das ilhas do Pacífico Sul na forma de bebida, a qual causava sensação adstringente e sedativa, seguido por relaxamento, com diminuição da fadiga e ansiedade. Há relatos de que o consumo excessivo desta bebida em doses elevadas por essas comunidades resultou em má nutrição, perda de peso, disfunções hepáticas e renais, entre outros. Entretanto, não se sabe ao certo se estes efeitos foram provocados somente pelo *Piper methysticum*, ou se foram potencializados pelo álcool (Mills, Bone, 2000).

Como foi observado nas referências pesquisadas, o uso tradicional das plantas medicinais não garante a segurança do medicamento fitoterápico, sendo necessário realizar ensaios pré-clínicos e clínicos. Os testes para avaliação de toxicidade das substâncias químicas estão bem detalhados segundo os protocolos sugeridos pela OECD (1996). No Brasil, a Resolução RDC n. 48

e a Resolução - RE n. 90, publicadas em 16 de março de 2004, tratam do registro dos medicamentos fitoterápicos e apresentam um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, respectivamente. A resolução RE n. 90 foi elaborada em conformidade com as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS), e recomenda estudos de toxicidade aguda e de doses repetidas.

Com relação ao estudo de toxicidade de doses repetidas, a OMS e a RE n. 90 de 2004 sugerem a utilização de pelo menos duas espécies roedoras e não-roedoras, sendo porém o período de administração do produto nos animais baseado no período proposto para a utilização terapêutica da substância, diferentemente das normas da OECD, que especificam o período de administração em 28 e 90 dias para espécies roedoras e 90 dias para espécies não-roedoras. Além disto, nem a OMS e nem a RE n. 90 de 2004, informam a concentração máxima da substância-teste que pode ser administrada nos ensaios de toxicidade aguda e de doses repetidas.

Além dos ensaios de toxicidade aguda e de doses repetidas, a RE n. 90 de 2004 também sugere estudos de genotoxicidade, quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos, e a avaliação toxicológica de fitoterápicos de uso tópico, porém não detalha os métodos para a realização destes testes. Assim, levando-se em consideração o estágio de desenvolvimento que já foi atingido pelos protocolos da OECD, os quais especificam somente os testes de toxicidade para substâncias químicas, ainda há dificuldades em se estabelecer os testes mais adequados para os fitoterápicos, principalmente diante da dificuldade de padronização das preparações fitoterápicas.

Apesar dos avanços já conquistados, a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos permanece como uma questão em aberto, mesmo entre os países da União Européia, em especial na Alemanha e na França onde os fitoterápicos são mais comercializados. Enquanto toda a legislação para os medicamentos de fármacos sintéticos encontra-se bem estabelecida, os medicamentos fitoterápicos ainda carecem de maior esforço regulatório.

Em contrapartida, os Estados Unidos consideram os medicamentos fitoterápicos como suplementos nutricionais, não sendo necessário submeter dados de segurança e eficácia ao FDA para sua comercialização. Assim, o grande problema com relação aos suplementos nutricionais é que não há controle de qualidade destes produtos, logo não há como provar que as substâncias e as quantidades declaradas nos rótulos estão presentes, bem como não há controle sobre outras substâncias como fármacos

sintéticos ou outros contaminantes, que podem estar presentes na formulação, os quais podem resultar em interações indesejáveis.

## CONCLUSÕES

A pesquisa apresentada neste trabalho mostrou que poucos dados sobre a toxicidade pré-clínica das dez plantas avaliadas estão descritos nas fontes de informações utilizadas. As monografias da Organização Mundial da Saúde e da Comissão “E” contemplam as dez plantas avaliadas, porém apresentam poucos dados sobre as informações pesquisadas. De maneira geral, os experimentos em animais revelam baixa toxicidade aguda, subaguda e crônica, bem como não demonstraram atividade mutagênica ou teratogênica para as dez plantas avaliadas.

## ABSTRACT

### Toxicological information of some herbal medicines used in Brazil

*Herbal medicines have been used with therapeutical purposes for thousands of years. Its popular use has been transmitted across generations and is described in the pharmacopeas. Since the development of organic chemistry, it became possible to obtain pure substances by isolating active substances from plants, among them, digoxine and morphine, resulting in lack of interest for research of substances originated from vegetals. However, from the 1980's onwards, new methods for isolating active substances were developed and it became possible to identify substances in complex samples such as vegetal extracts, restoring the interest for vegetally-originated compounds that could be used as prototypes for the development of new drugs. Nowadays, in spite of the growing importance of herbal medicines, relatively few studies have been performed to prove efficacy and safety, while many plants are still used on the basis of popular well-established use. The objective of this paper is to assess the availability of pre-clinical toxicity data for ten medicinal plants marketed as herbal medicines in Brazil, in major databases and public sources of information. Few data were found regarding pre-clinical toxicity on the ten medicinal plants surveyed, but, in general, experiments in animals showed low acute, sub-acute and chronic toxicity and did not show mutagenic or teratogenic toxicity.*

**UNITERMS:** Toxicological information. Herbal medicines. Medicinal plants. Pre-clinical toxicity.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASCHWANDEN, C. Herbs for health, but how safe are they? *Bull. W. H. O.*, Geneva, v.79, n.7, p.691-692, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin>. Acesso em: 09 jan. 04.
- BLUMENTHAL, M., ed. *Herbal medicine: expanded commission E monographs*. Newton: Integrative Medicine Communication/American Botanical Council, 2000. 519p.
- BLUMENTHAL, M.; BUSSE, W.R.; KLEIN, S., eds. *The complete German Commission E monographs: therapeutic guides to herbal medicines*. Austin: American Botanical Council, 1998. 685p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEIS). Resolução RDC n. 48 de 16 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEIS). Resolução RE n. 90 de 16 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Públicas. Áreas de Atuação. Medicamentos. Legislação. Resoluções. Resolução – RDC nº. 17 de 24 de fevereiro de 2000. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/resol.htm>. Acesso em 24 jan 2004.
- ELVIN-LEWIS, Memory. Should we be concerned about herbal medicines? *J. Ethnopharmacol.*, Amsterdam, v.75, p.141-164, 2001.
- EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. *Monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Exeter: ESCOP, 1996. 1v.
- FISHER, A.A.; PURCELL, P.; LE COUTEUR, D.G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *Clin. Toxicol.*, New York, v.38, n.1, p.63-66, 2000.
- IMS HEALTH. Intercontinental Marketing Services. Company Information. Disponível em: [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com). Acesso em: 30 abr. 2005.

- KO, R.J. Causes, epidemiology, and clinical evaluation of suspected herbal poisoning. *Clin. Toxicol.*, New York, v.37, n.6, p.697-708, 1999.
- MATYUNAS, N.; KRENZELOK, E.; JACOBSEN, T.; et al. Horse chestnut (*aesculus* spp.) ingestion in the United States: 1985-1994. *J. Toxicol. – Clinical Toxicol.*, v.35, p. 527, 1997.
- MILLS, S., BONE, K. *Principals and practice of phytotherapy: modern herbal medicine*. Edinburgh, Londres: Churchill Livingstone, 2000. 643p.
- OECD – ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *OECD guidelines for testing of chemicals*. Paris: OECD, 1996.
- RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, Amsterdam, v.39, p.603-613, 2001.
- ROBBERS, J.E.; SPEEDIE, M.K.; TYLER, V.E. *Pharmacognosy and pharmacobiotechnology*. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996. p.1-14.
- SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.15, p.291-320.
- SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. Medicinal plants, phytomedicines, and phytotherapy. In: \_\_\_\_\_. *Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine*. 4.ed. New York, Berlin: Springer, 2001. cap.1, p.1-39.
- SHU, Y.-Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. *J. Nat. Prod.*, Columbus, v.61, p.1053-1071, 1998.
- TUROLLA, M. S. R. Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo. São Paulo, 2004. 131 p. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo).
- TYLER, V.E. Natural products and medicine: an overview. In: BALICK, M.J.; ELISABETSKY, E.; LAIRD, S.A., eds. *Medicinal resources of the tropical forest, biodiversity and its importance to human health*. New York: Columbia University Press, 1996. p.3-10. (Biology and resource management series).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva: Organização Mundial de Saúde, 1999. 2v.

Recebido para publicação em 04 de maio de 2005.  
Aceito para publicação em 24 de novembro de 2005.